

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

**Einfluß der Schilddrüsenfunktion
auf Enzymaktivitäten
des energieliefernden Stoffwechsels
der Meerschweinchenepidermis**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hans Muster
aus Kassel

Marburg 1967

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco)

Einfluß der Schilddrüsenfunktion auf Enzymaktivitäten des energieliefernden Stoffwechsels der Meerschweinchenepidermis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hans Muster

aus Kassel

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 27.1.1967
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med. et. Dr.med.dent.H. Heuser
Referent: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco
Correferent: Prof.Dr.med.et.Dr.med.dent. H. Heuser

Meinen Eltern in Dankbarkeit

gewidmet

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung.....	1
II. Methodik.....	6
A. Untersuchungsmaterial.....	6
B. Trijodthyronin-Behandlung.....	6
C. Extraktgewinnung.....	7
D. Enzymaktivitätsbestimmungen.....	8
1. Allgemeines.....	8
2. Bestimmung der einzelnen Enzyme....	8
3. Enzymaktivitätseinheit, Bezugs- größe, Eiweißbestimmung, Akanthose- faktor.....	11
4. Statistik.....	11
5. Abkürzungen.....	11
III. Ergebnisse.....	14
A. Allgemeines.....	14
B. Enzymaktivitäten bei Euthyreose und Hyperthyreose.....	14
1. Glykolyse.....	14
2. Pentosephosphat-Zyklus und Malat- enzym.....	15
3. Zitronensäure-Zyklus.....	15
4. Sonstige Enzyme.....	16
C. Proteinbestimmung.....	16
D. Histologie.....	17

IV. Diskussion der Ergebnisse.....	18
V. Zusammenfassung.....	30
VI. Literaturverzeichnis	
VII. Tabellen	

I. Einleitung und Fragestellung

Störungen der Schilddrüsenfunktion führen im Organismus zu klinisch klar diagnostizierbaren Krankheitsbildern.

Sowohl bei der Hyperthyreose als auch bei der Hypothyreose sind Veränderungen am Hautorgan zu beobachten.

Bei Schilddrüsenüberfunktion ist die Haut zart, warm und gut durchblutet, die Schweißsekretion stark vermehrt. Sehr oft findet man eine stärkere Pigmentierung. Der Haarwuchs ist spärlich, die Haare selbst sind dünn und weich (1, 14, 17).

Bei Schilddrüsenunterfunktion ist die Haut trocken, rauh und von bräunlicher Farbe, das Haar wirkt glanzlos und trocken, die Finger- und Fußnägel sind brüchig, Corium und Subcutis sind verdickt (1, 14, 17).

Obwohl die Erkrankungen der Schilddrüse und die dadurch bedingten Störungen ihrer Funktion das Hautorgan mit seinen Anhangsgebilden deutlich beeinflussen, ist über Angriffspunkte des Schilddrüsenhormons im Hautstoffwechsel fast nichts bekannt.

Bezüglich der Auswirkungen auf die Epidermis

stellten LOEB und Mitarb. (30) bei ihren Fütterungsversuchen an Meerschweinchen fest, daß Gaben von Schilddrüsensubstanz keine Epidermisproliferation auslösten, sondern daß im Gegenteil eine leichte Abnahme der Mitoseaktivität zu beobachten war. Die Schilddrüsenexstirpation hingegen bewirkte einen geringfügigen Anstieg der Mitosezahl. EARTHY und Mitarb. (12) konnten bei Ratten nach Thyroxingaben eine Verdünnung der Epidermis feststellen, wobei die Abnahme der Mitoserate im Str. Malpighii im Vordergrund stand. In ihren Untersuchungen an Vögeln über Einflußnahme der Schilddrüse auf die Federbildung und Verhornung konnten KOBAYASHI und Mitarb. (25) bei Tauben nach Thyroxingaben einen Anstieg der sauren und alkalischen Phosphatase feststellen. BULLOUGH und EISA (9) zeigten, daß die epidermale Mitoserate einen Tagesrhythmus aufweist, dem Veränderungen des Glykogengehaltes von Epidermis und Leber parallel laufen. Sie diskutierten die Frage, ob der Glykogenabbau die Energie für die Mitosevorgänge liefert und ob Thyroxin durch Beeinflussung der Glykogenspeicherung indirekt eine Änderung der Mitoserate bewirkt. FREINKEL (15) schließlich erbrachte den Nachweis, daß bei hyperthyreoten Meerschweinchen der Sauerstoffverbrauch der Haut signifikant gesteigert ist und Glukoseassimilation und Laktatbildung erhöht sind.

In Untersuchungen über Veränderungen der Lederhaut konnten DYRBYE und Mitarb. (11) unter Thyroxineinwirkung eine Erhöhung des Hexosamin-

gehaltenes und eine Abnahme des Hydroxyprolingehaltes beobachteten. Hieraus schlossen sie auf eine Zunahme der Grundsubstanz und eine Verminderung des Kollagens durch Thyroxin. Ebenso stellte SCOW (46) eine Änderung des Kollagengehaltes bei Ratten nach Schilddrüsenexstirpation fest.

JÖRGENSEN (21) konnte an Versuchen mit Meerschweinchen eine vermehrte Bildung von Granulationsgewebe in artifiziellen Wunden bei Vitamin C-Mangel beobachten. Durch Gaben von Thyroxin wurde die Bildung von Granulationsgewebe stark herabgesetzt. Ebenso erschien die Morphologie der Fibroblasten lichtmikroskopisch deutlich verändert.

Zahlreiche Untersuchungen liegen über den Zusammenhang von Schilddrüsenhormon und Haarwachstum vor. SMITH und Mitarb. (48) konnten bei Hyper- und Hypothyreose histologisch Veränderungen an menschlichen Haarwurzeln feststellen. BUTCHER (10), SHERWIN-WEIDENREICH und HERRMANN (47) sowie BAKER (2) sehen eine Wechselbeziehung zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit der Haare und dem Schilddrüsenhormonspiegel. Bei Thyroxin Gaben erzielten sie eine Beschleunigung, bei Thyroxinmangel, bedingt durch Schilddrüsenexstirpation, eine Hemmung des Haarwachstums. Eine Übersicht über weitere Literaturangaben findet sich bei BAKER (2) und MOHN (33).

Es liegen außerdem Arbeiten über die Wirkung von Thyroxin auf die Funktion von Talgdrüsen und Schweißdrüsen und über die Beeinflus-

sung des Pigmentstoffwechsels vor (20, 37).

Aus den angeführten Untersuchungen kann gefolgert werden, daß die Haut und die Anhangsgebilde durch die endokrine Sekretion der Schilddrüse beeinflußt werden.

Über den Wirkungsmechanismus im einzelnen haben die bisherigen Untersuchungen jedoch noch keine Klarheit gebracht.

Aus den Untersuchungen von FREINKEL (15) geht hervor, daß die Schilddrüse anaerobe und aerobe Reaktionsfolgen des energieliefernden Stoffwechsels der Haut beeinflußt. Auch KOBAYASHI und Mitarb. (25) lieferten wichtige Hinweise mit ihren Arbeiten über Veränderungen von Enzymaktivitäten als Ausdruck von Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone.

Betrachtet man die Vielzahl der Arbeiten, die sich mit dem Einwirken von Schilddrüsenhormonen auf die Funktion anderer Organe des Körpers (Leber, Nieren, Muskeln, Fettgewebe) beschäftigen, so zeichnen sich auch hier noch keine klaren Erkenntnisse über den oder die Angriffspunkte ab (Übersichten: 5, 18, 19, 22, 26, 27, 28, 36, 43).

Als gesichert kann die Wirkung von Thyroxin in Form einer Beeinflussung oxydativer Zellstoffabläufe angesehen werden, die als Änderung des Basalstoffwechsels (Grundumsatz) und des Sauerstoffverbrauchs erkennbar wird.

Über den möglichen Wirkungsmechanismus bestehen im wesentlichen drei Hypothesen (22, 36, 50):

1. Beeinflussung von zellulären Enzymaktivitäten im Sinne einer Enzyminduktion bzw. Enzymrepression.
2. Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung der Mitochondrien mit kompensatorischer Stoffwechselsteigerung.
3. Permeabilitätsänderungen der Mitochondrienmembranen.

Da bezüglich des Hautorgans nach den Untersuchungen von FREINKEL (15) offensichtlich anaerobe und aerobe Reaktionen des energieliefernden Stoffwechsels (Glukoseassimilation, Laktatbildung, Sauerstoffverbrauch) durch Funktionsänderungen der Schilddrüse beeinflußt werden können, wurde dieser Bereich des Zellstoffwechsels einer näheren Prüfung unterzogen.

Zur Verfolgung der ersten der oben angeführten Hypothese über den Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone wurden Enzymaktivitäten der Glykolyse (GAPDH, PK, LDH), NADPH-liefernder Reaktionen (G-6-PDH, 6-PGDH, ME), des Zitronensäurezyklus (IDH, MDH, SUDH) und weiterer Reaktionen mit Verbindung zum Eiweißstoffwechsel (GOT, GPT, GLUDH) und zur Atmungskette (GP-OX) untersucht.

Wegen des heterogenen Aufbaus des Hautorgans erschien es sinnvoll, die Untersuchung nicht an der Gesamthaut durchzuführen. Für diese Arbeit wurde die Epidermis gewählt, die als Wechselgewebe einen hohen Stoffwechsel zeigt (38, 39, 40, 41, 49) und auch relativ einfach isoliert werden kann (45).

Der Zustand der Hyperthyreose wurde bei Meeresschweinchen durch parenterale Gaben von Trijodthyronin ausgelöst.

II. Methodik

A. Untersuchungsmaterial:

Wir verwendeten für unsere Versuche reinrassige männliche Meerschweinchen vom Stamme Pirbright-White (Fa. Brünger), Gewicht 220 bis 370 Gramm. Die Tiere erhielten als Futter Altromin MS (Pellet) und Wasser ad libitum. Die Haltung erfolgte in Zweiergruppen bei 18 bis 20°C.

B. Trijodthyronin-Behandlung:

Trijodthyronin (L-3,3'-Trijodthyronin Natriumsalz, reinst; Fa. Serva, Heidelberg ; 25 µg/ml A. bidest., mit NaOH auf pH 8,6 eingestellt) wurde mit einer Tuberkulinspritze subcutan in der Schulterregion injiziert. Die Einzeldosis betrug 25 µg. Die Tiere erhielten in den ersten 4 Tagen täglich je eine Injektion um 8 Uhr und um 12 Uhr, am 5. und 6. Tag je drei Injektionen um 8 Uhr, 12 Uhr und 16 Uhr. Am 7. Tag wurden die Enzymaktivitätsbestimmungen durchgeführt. Die Versuchreihe umfaßte 20 Tiere. Vier weitere Tiere wurden entsprechend behandelt ohne Trijodthyronin-Zusatz in der Injektionslösung.

C. Extraktgewinnung:

Die Meerschweinchen wurden durch Nackenschlag und Entbluten getötet. Aus der rechten Flanke wurde ein etwa 4 x 5 cm großes Hautstück entnommen. Die Haare wurden mechanisch epiliert, die subcutane Fettschicht abpräpariert und Epidermis und Corium nach VAN SCOTT (45) getrennt. Die so erhaltene Epidermis wurde sofort im Verhältnis 1:20 in Phosphatpufferlösung ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 100 mM, EDTA 2 mM, pH 7,3) mittels eines Messerhomogenisators (Ultra-Turrax, Fa. Janke und Kunkel, Freiburg/Breisgau) nach einminütigem Vorkühlen 2 x 30 Sekunden mit jeweils einminütigem Abstand in einer Eis-Viehsalz-Kältemischung homogenisiert. Das Homogenat wurde nach einer Pause von 1 Minute im Eisbad mit einem Magnetrührer 30 Minuten gerührt und anschließend in der Ultrazentrifuge (Spingo L 50, Fa. Beckman) 15 Minuten bei 100.000 g zentrifugiert. Die Aktivitätsbestimmungen der löslichen Enzyme erfolgten im Überstand. Die mitochondrial-strukturgebundenen Enzyme (Succinat-Dehydrogenase, Glycerin-1-phosphat-Oxydase) wurden im Sediment bestimmt, das hierzu im Verhältnis 1:10 in Phosphatpufferlösung 15 Sekunden lang mit dem Messerhomogenisator rehomogenisiert wurde (Eis-Viehsalz-Kältemischung).

D. Enzymaktivitätsbestimmungen :

1. Allgemeines

Die Aktivitätsbestimmungen erfolgten im optischen Test nach WARBURG durch Messung der Lichtabsorption der Pyridinnukleotide NADH und NADPH bei 366 m μ (Photometer Eppendorf mit automatischer Registrierung). Die Temperatur betrug einheitlich 25°C, die Wasserstoffionenkonzentration 7,6. Die Aktivitätsbestimmungen der strukturgebundenen Enzyme der Atmungskette erfolgten im optischen Test durch Messung der Reduktion von Cytochrom C bei 546 m μ .

Die Konzentration der verwendeten Substratlösungen wurde enzymatisch bestimmt und kontrolliert (Substrate: Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim; Fluka AG, Buchs SG, Schweiz; Merck AG, Darmstadt; Serva, Heidelberg. Enzyme: Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim). In den folgenden Testvorschriften ist die Molarität der im Testvolumen vorhandenen Substanzen angegeben. Das Testvolumen (Testmischung mit Extrakt) betrug einheitlich 1 ml. Die Reaktion wurde entweder durch Zugabe von Substrat oder von Extrakt ausgelöst.

2. Bestimmung der einzelnen Enzyme

a)

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,3 mM,
G-6-P 2 mM

b)

Glutamat-Dehydrogenase (GLUDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 40 mM,
NADH 0,15 mM, Ketoglutarat 2 mM

c)

Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT)

K-Phosphat 100 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,15 mM,
Ketoglutarat 16 mM, Aspartat 100 mM,
MDH 1,4 U

d)

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

K-Phosphat 100 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,15 mM,
Ketoglutarat 20 mM, L-Alanin 80 mM, LDH
1,8 U

e)

Glyzeraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase
(GAPDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 4 mM, NADH
0,15 mM, GSH 2,4 mM, ATP 2 mM, 3-PGS 15 mM,
PGK 3,6 U

f)

Glyzerin-1-Phosphat-Oxydase (GP-OX)

K-Na-Phosphat 100 mM, EDTA 5 mM, KCN 1 mM,
 MgSO_4 6,6 mM, Cytochrom C 0,39 %, G-1-P
30,3 mM

g)

Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM, d-Isocitrat 3 mM, NADP 0,3 mM

h)

Laktat-Dehydrogenase (LDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,15 mM, BTS 4 mM

i)

Malat-Dehydrogenase (MDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,15 mM, O.A. 0,2 mM

k)

Malatenzym (ME)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM, NADP 0,3 mM, L-Malat 6 mM

l)

6-Phosphoglukonat-Dehydrogenase (6-PGDH)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM, NADP 0,3 mM, 6-PGS 2 mM

m)

Pyruvat-Kinase (PK)

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM, KCl 75 mM, NADH 0,15 mM, ADP 2 mM, PEP 4 mM, LDH 1,8 U

n)

Succinat-Dehydrogenase (SUDH)

K-Na-Phosphat 100 mM, EDTA 5 mM, KCN 1 mM, Cytochrom C 0,39 %, Succinat 50 mM

3. Enzymaktivitätseinheit, Bezugsgröße, Eiweißbestimmung, Akanthosfaktor

Als Enzymaktivitätseinheit legten wir die internationale Einheit (U) zugrunde (μ Mol Substratumsatz/Minute bei 25°C). Da diese Einheit für die gemessenen Aktivitäten im allgemeinen zu groß war, erfolgten die Angaben meist in mU (1 mU = 0,001 U).

Als Bezugsgrößen wurden die Einheiten Gramm Frischgewicht (Epidermis) und 10 cm² Hautoberfläche gewählt. Die Proteinbestimmung erfolgte mit der Biuret-Methode (6). Der Faktor betrug 17,5.

Zur Bestimmung des Akanthosfaktors (Breite behandelte Epidermis : Breite normale Epidermis) wurde der Abstand vom Beginn der Basalzellschicht bis zum Anfang der Hornschicht in normaler Epidermis (50 Messungen) und der Epidermis behandelter Tier (200 Messungen) mit einem Okularmikrometer bestimmt.

4. Statistik

Die Berechnung der Mittelwerte kann als bekannt vorausgesetzt werden. Die Standardabweichung s wurde nach folgender Formel berechnet :

$$s = \sqrt{\frac{(x - M)^2}{N - 1}}$$

(x = Einzelwerte, M = Mittelwert, N = Anzahl der Versuche).

Die Signifikanzberechnung erfolgte anhand des 't-Tests' nach den Angaben von MITTENECKER (33).

5. Abkürzungen

E n z y m e :

Da sich eine einheitliche Enzymnomenklatur noch nicht durchgesetzt hat, erhielten die einzelnen Enzyme zur eindeutigen Charakterisierung die Dezimalklassifikation der 'Commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry' *.

a) *

G-6-PDH = Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
(1.1.1.49)

b)

GLUDH = Glutamat-Dehydrogenase (1.4.1.3.)

c)

GOT = Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
(2.6.1.1.)

d)

GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase
(2.6.1.2.)

e)

GAPDH = Glyzeraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (1.2.1.12.)

f)

GP-OX = Glycerin-1-Phosphat-Oxydase
(1.1.99.5.)

g)

IDH = Isocitrat-Dehydrogenase (1.1.1.42)

* Report of the Commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry 1961.
Oxford: Pergamon Press 1961

h)

LDH = Laktat-Dehydrogenase (1.1.1.27.)

i)

MDH = Malat-Dehydrogenase (1.1.1.37.)

k)

ME = Malatenzym (1.1.1.40.)

l)

6-PGDH = 6-Phosphoglukonat-Dehydrogenase
(1.1.1.44.)

m)

PK = Pyruvat-Kinase (2.7.1.40.)

n)

SUDH = Succinat-Dehydrogenase (1.3.99.1.)

S u b s t r a t e u n d C o e n z y m e :

ADP = Adenosindiphosphat

ATP = Adenosintriphosphat

BTS = Brenztraubensäure

G-6-P = Glukose-6-Phosphat

GSH = reduziertes Glutathion

NAD(H) = Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
(reduziert)

NADP(H) = Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-
Phosphat (reduziert)

PEP = Phosphoenolpyruvat

3-PGS = D-Glyzeraldehyd-3-Phosphat

6-PGS = 6-Phosphoglukonat

P u f f e r s u b s t a n z e n :

TRAP = Triaethanolamin-Hydrochlorid-Puffer

EDTA = Aethylendiamintetraazetat

III. E r g e b n i s s e

A. Allgemeines:

Die Tiere vertrugen die durchgeführte Behandlung ohne erkennbare Störungen. Täglich durchgeführte Gewichtskontrollen ergaben, daß das Wachstum sämtlicher Versuchstiere unter Trijodthyronin-Behandlung sistierte und ein allmählicher Gewichtsverlust eintrat. Bei einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 302 g und einem durchschnittlichen Endgewicht von 279 g betrug der mittlere Gewichtsverlust während der Versuchsdauer 23 g.

B. Enzymaktivitäten bei Euthyreose und Hyperthyreose:

Die Normalwerte wurden den mit gleicher Methodik an einem größeren Kollektiv durchgeführten Untersuchungen von RASSNER (38, 39) und RASSNER und BRAUN-FALCO (41) entnommen. Vier Tiere, die zur Kontrolle entsprechend dem oben angegebenen Injektionsschema (s. Methodik) mit Lösungsflüssigkeit ohne Trijodthyronin behandelt wurden, zeigten in ihrem Enzymaktivitätsmuster keine Abweichungen von den Normalwerten der oben erwähnten Untersuchungen.

1. Glykolyse

Wie Tab. 1 zeigt, findet sich unter

Zugrundelegung der Bezugsgröße Gramm Frischgewicht gegenüber dem Normalwert eine signifikante Aktivitätserhöhung der GAPDH (41 %) und eine signifikante Aktivitätserniedrigung der PK (40 %) bei unveränderter Aktivität der Laktat-Dehydrogenase.

Tab. 2 zeigt, daß die Aktivität pro cm^2 Hautoberfläche bei allen drei Enzymen angestiegen ist (180 %, 18 %, 85 %).

2. Pentosephosphat-Zyklus und Malatenzym

Aus Tab. 3 ist ersichtlich, daß von den NADP-spezifischen Enzymen G-6-PDH, 6-PGDH (Pentosephosphat-Zyklus) und ME lediglich die G-6-PDH einen Aktivitätsanstieg von 48 % pro Gramm Frischgewicht erkennen läßt, während die Aktivität der Enzyme 6-PGDH und ME vermindert erscheint. Bezogen auf 10 cm^2 Hautoberfläche wird wiederum eine Aktivitätserhöhung aller drei Enzyme deutlich (180 %, 47 %, 3 %).

3. Zitronensäure-Zyklus

Bezogen auf Gramm Frischgewicht zeigt das NADP-spezifische Enzym Isocitrat-Dehydrogenase unter Trijodthyronin-Behandlung einen Aktivitätszuwachs von 75 %. Auffallend stark ist die Aktivitätssteigerung der mitochondrial-strukturgebundenen SUDH mit 373 %. Die Malat-Dehydrogenase erhöht

ihre Aktivität um 21 %. Bezogen auf 10 cm^2 Hautoberfläche ist bei den genannten Enzymen eine ausgeprägte Aktivitätserhöhung erkennbar (226 %, 598 %, 120 %).

4. Sonstige Enzyme

Verbindungsreaktionen von Glykolyse und Zitronensäure-Zyklus zum Eiweißstoffwechsel werden von den Enzymen GPT, GOT und GLUDH katalysiert. Bei Zugrundelegung der Bezugsgröße Gramm Frischgewicht zeigt die Aktivität der GPT einen Abfall (- 34 %), die der GLUDH und GOT bleiben weitgehend unverändert. Bezogen auf 10 cm^2 Hautoberfläche wird auch hier ein Aktivitätsanstieg aller drei Enzyme deutlich (19 %, 98 %, 70 %). Die mitochondrial-strukturgebundene GP-OX zeigt pro Gramm Frischgewicht einen Aktivitätsverlust. Ihre niedrige Aktivität liegt allerdings an der Grenze der Nachweisbarkeit. Pro 10 cm^2 Hautoberfläche ist ein Aktivitätsanstieg auf das Zweieinhalbfache des Ausgangswertes erkennbar (150 %).

C. Proteinbestimmung:

Die Eiweißbestimmung mit der Biuret-Methode ergab im Extrakt einen Mittelwert von 28,9 mg Protein/Gramm Frischgewicht, im Sediment von 61,5 mg Protein/Gramm Frischgewicht; gegenüber den Normalwerten von 42 mg Protein/

Gramm Frischgewicht bzw. 65 mg Protein/Gramm Frischgewicht ist durch die Trijodthyronin-Behandlung offensichtlich eine deutliche Abnahme des löslichen Proteins pro Gramm Frischgewicht (Epidermis) eingetreten.

D. Histologie :

Bei orientierenden Untersuchungen der Epidermis der mit Trijodthyronin behandelten Tiere wurden auch histologisch faßbare Veränderungen erkennbar.

Die Epidermis zeigte eine Verbreiterung, die stellenweise deutlich, stellenweise aber nur gering ausgeprägt war.

Der Akanthosefaktor betrug 1,7.

Die Kerne waren ausnahmslos vergrößert, nur wenig angefärbt und zeigten auffallend vergrößerte Nukleolen (s. Abb. 1).

IV. Diskussion der Ergebnisse

In der tierexperimentellen Schilddrüsenforschung werden die Versuchstiere in den meisten Fällen durch Fütterung von Schilddrüsentrockensubstanz in den hyperthyreoten Zustand versetzt. Wir haben diese Methode aus zweierlei Gründen nicht gewählt. Zunächst erschwert die unregelmäßige und bei bestehender Hyperthyreose vermehrte Nahrungsaufnahme eine exakte Bestimmung der aufgenommenen Trockensubstanz, weiterhin könnten, bedingt durch die komplexe Zusammensetzung der Schilddrüsentrockensubstanz, andere in ihr enthaltene Stoffe die gewünschten Hormonwirkungen beeinflussen und die Versuchsergebnisse unkontrollierbar verfälschen. Wir injizierten deshalb subkutan Trijodthyronin (L-3,3'5-Trijodthyronin), das neben dem Thyroxin die wohl wichtigste von der Schilddrüse erzeugte Substanz mit hormoneller Aktivität darstellt. Trijodthyronin hat eine etwa 5 mal stärkere und schnellere Wirkung als Thyroxin, die Dauer des hyperthyreoten Zustandes ist allerdings kürzer (23). Die Verwendung von Trijodthyronin ist besonders einfach, da es im Handel als Reinsubstanz erhältlich ist. Jedoch ist auch bei exakter und gleichmäßiger Applikation wahrscheinlich ein konstant erhöhter Blutspiegel von Trijodthyronin im Organismus

nicht zu erreichen, da die Schilddrüse ähnlich wie die Nebennierenrinde der Steuerfunktion des Hypophysenvorderlappens untersteht. Es ist in Analogie zur Nebennierenrinde wahrscheinlich, daß bei äußerer Zufuhr entsprechender Hormone (hier Trijodthyronin) die körpereigene Produktion durch einen Regelmechanismus gedrosselt wird (36, 43, 44). Im vorliegenden Fall würde dies bedeuten, daß bei konstanter äußerer Zufuhr von Trijodthyronin die Ausschüttung seitens der Schilddrüse des betroffenen Versuchstieres reduziert wird. Um diesen wahrscheinlichen Mechanismus zu kompensieren, haben wir kontinuierlich die Zufuhr von Trijodthyronin erhöht.

Ein noch zu erörterndes Problem stellen die Aktivitätsbestimmungen der Enzyme SUDH und GP-OX dar. Es handelt sich hier um Multienzymkomplexe, die in die Struktur der Mitochondrien eingebaut sind und deshalb bei der Extraktion nicht im Überstand erscheinen. Ihre quantitative Bestimmung ist zur Zeit noch mit großen Schwierigkeiten verbunden, was zum Teil an der komplizierten Struktur des Enzymkomplexes und der Wahl eines geeigneten Elektronenakzeptors, zum Teil aber auch an der Labilität des Enzyms und der bestehenden Möglichkeit von Aktivitätsverlusten durch präparative Maßnahmen liegt. Auch die für diese Arbeit gewählte Methode zeigt eine erhebliche Schwankungsbreite und kann nach KADENBACH (22) nur richtungsweisende Ergebnisse liefern. Hinzu kommt schließlich, daß die Epidermis durch überwiegend anaeroben Stoffwechsel ausgezeichnet ist und die Aktivitäten der mitochondrial-strukturgebundenen Enzyme, in diesem Falle SUDH und

GP-OX, relativ niedrig sind (41). Während die Aktivität der SUDH mit dieser Methode in der Epidermis gerade noch meßbar ist, liegt die der GP-OX im Bereich der Fehlergrenze, so daß die erhaltenen Werte nicht mit Sicherheit verwertbar sind.

Zunächst sollen die Enzymaktivitätsveränderungen bezogen auf die Größe Gramm Frischgewicht diskutiert werden. Betrachtet man die glykolytischen Enzyme, so fällt auf, daß sich ihre Aktivitäten bei Trijodthyronin-Behandlung nicht einheitlich ändern. Während die GAPDH als 'Schlüsselenzym der Glykolyse' einen deutlichen Anstieg ihrer Aktivität von 41 % aufweist, sinkt die Aktivität der PK um den gleichen Wert, während die Aktivität der LDH konstant bleibt. Geht man davon aus, daß Änderungen der Enzymaktivitäten Änderungen im Fluß der entsprechenden Substrate widerspiegeln, so ergibt sich, daß der bei dem Enzym GAPDH noch erhöhte Substratstrom vor dem Enzym PK in andere Bahnen gelenkt worden sein muß. Wir werden hierauf noch später eingehen.

Von den NADP-spezifischen Enzymen G-6-PDH und 6-PGDH (Pentosephosphat-Zyklus) sowie dem Malatenzym weist lediglich die G-6-PDH einen signifikanten Aktivitätsanstieg von 48 % auf, während die Enzyme 6-PGDH und ME in ihren Aktivitäten eher abzunehmen scheinen. Allerdings sind die Schwankungen der Werte dieser zuletzt genannten Enzyme sehr hoch und ihre relativ niedrige Aktivität in Epidermis liegt nahe der Erfäßbar-

keitsgrenze, so daß sichere Rückschlüsse nicht möglich sind. Die signifikante Erhöhung der Aktivität der G-6-PDH läßt aber zumindest ein Ansteigen des Substratflusses im Pentosephosphat-Zyklus vermuten. Die Bedeutung des Pentosephosphat-Zyklus muß vor allem in zweierlei Hinsicht gesehen werden. Einerseits liefert er Substrate wie beispielsweise Pentosen für die Nukleinsäuresynthese, andererseits stellt er NADP-gebundenen Wasserstoff für reduktive Biosynthesen zur Verfügung (23). Die funktionelle Bedeutung des Malatenzyms ist noch nicht hinreichend geklärt. Die von ihm katalysierte Umsetzung gehört zu einem Reaktionsweg, der die fast ausschließlich in einer Richtung laufende Umsetzung Phosphoenolpyruvat $\rightarrow$ Pyruvat umgeht und von Phosphoenolpyruvat ausgehend über Oxalazetat (Utter-Enzym), Malat (Malat-Dehydrogenase) wieder zur Brenztraubensäure (Malatenzym) führt, allerdings aber auch über Malat bzw. Oxalazetat direkt dem Zitronensäure-Zyklus angeschlossen sein kann. Die funktionelle Bedeutung könnte damit einerseits im Rahmen der Glukoneogenese in der Umgehung der energetisch ungünstigen Reaktion Pyruvat $\rightarrow$ Phosphoenolpyruvat gesehen werden, andererseits aber auch im Gewinn von NADP-gebundenem Wasserstoff durch die Reaktion des Malatenzyms ($\text{Oxalazetat} + \text{NADP} \rightleftharpoons \text{Malat} + \text{CO}_2 + \text{NADPH}$), und schließlich bestünde eine direkte Einschleusmöglichkeit in den Zitronensäure-Zyklus.

Es erhebt sich nun die Frage nach dem Verhalten der Enzymaktivitäten des Zitronensäure-Zyklus. Hier stoßen wir bei der Auswertung der

Ergebnisse auf Schwierigkeiten, da die Malat-Dehydrogenase sowohl in der Epidermis (41) wie auch in anderen Geweben und Organen (35, 52) neben ihrer mitochondrialen Komponente (Zitronensäure-Zyklus) noch einen zytoplasmatisch-extra-mitochondrialen Aktivitätsanteil hat. Die in diesen Untersuchungen im Gesamtextrakt gemessene Aktivität ist daher kein sicheres Maß für die im mitochondrial ablaufenden Zitronensäure-Zyklus zur Wirkung kommende Aktivität. Bezüglich der Isocitrat-Dehydrogenase konnten GOEBELL und KLINGENBERG (16) mit einer verbesserten Untersuchungsmethode zeigen, daß in zahlreichen Geweben und Organen neben der NADP-spezifischen IDH ein entsprechendes NAD-spezifisches Enzym vorkommt. Wahrscheinlich führt nur das letztere im Rahmen des mitochondrialen Zitronensäure-Zyklus den gewonnenen Wasserstoff der Atmungskette zu, während das NADP-spezifische Enzym sich funktionell den Dehydrogenasen des Pentosephosphat-Zyklus anschließt und Wasserstoff für reduktive Biosynthesen (Fettsynthese, Steroidsynthese) bereitstellt. Eine NAD-spezifische IDH konnte kürzlich auch in der Epidermis (41) gefunden werden. Berücksichtigt man dies bei der Interpretation der vorliegenden Befunde, so folgt daraus, daß die deutliche Erhöhung der NADP-spezifischen IDH als Zeichen einer vermehrten Bereitstellung von Wasserstoff für reduktive Biosynthesen angesehen werden muß, nicht aber als Hinweis auf einen erhöhten Substratfluß im Zitronensäure-Zyklus. Eindeutig erscheint jedoch die starke und signifikante Erhöhung der

Aktivität der SUDH, da dieses mitochondrial-
-strukturgebundene Enzym des Zitronensäure-
Zyklus mit enger Verbindung zur Atmungskette
ausschließlich im Rahmen der aeroben Reaktions-
folge Zitronensäure-Zyklus/Atmungskette wirk-
sam ist. Auch das mitochondrial-strukturgebunde-
ne Enzym GP-OX führt, obwohl kein Bestandteil
des Zitronensäure-Zyklus, ebenfalls der Atmungs-
kette Wasserstoff zu. Nach BÜCHER (8) und
KLINGENBERG und BÜCHER (24) ist es zusammen
mit der zytoplasmatisch-extramitochondrial
lokalisierten GDH Bestandteil des 'Glycerin-1-
Phosphat-Zyklus'. Man sieht seine Funktion darin,
daß das Substratpaar Glycerin-1-Phosphat/Di-
hydroxyacetonphosphat Wasserstoff aus dem zyto-
plasmatisch-extramitochondrialen in den mito-
chondrialen Raum einschleust, da die Mitochon-
drienmembranen für das Koenzym NADH anscheinend
nicht durchlässig sind (29). Die Aktivität des
Enzyms GP-OX ist jedoch in der Epidermis so
niedrig, daß bei der angewandten Methodik keine
verwertbaren Ergebnisse gewonnen werden konnten.

Die Enzyme GPT, GOT und GLUDH stellen Ver-
bindungsreaktionen von der Glykolyse bzw. dem
Zitronensäure-Zyklus zum Eiweißstoffwechsel dar.
Während das der Glykolyse angeschlossene Enzym
GPT eher einen Aktivitätsverlust erkennen läßt,
zeigt das Enzym GLUDH keine sichere Änderung
und das Enzym GOT einen nur leichten Aktivitäts-
zuwachs.

Faßt man die Betrachtungen der auf die Größe

Gramm Frischgewicht bezogenen Aktivitätsänderungen der Enzyme der Glykolyse, des Pentosephosphat-Zyklus, des Zitronensäure-Zyklus und weiterer Reaktionen zusammen, so kann folgendes gesagt werden:

Die bei weitem eindruckvollste Aktivitätserhöhung zeigt das Enzym Succinat-Dehydrogenase. Dieser Befund kann als Zeichen eines gesteigerten Substratflusses im Zitronensäure-Zyklus in Richtung Atmungskette gedeutet werden. Die erhöhten Substratmengen werden wahrscheinlich zumindest zum Teil über die Glykolyse herbeigeschafft, wobei allerdings der Schritt der Pyruvat-Kinase gedrosselt zu sein scheint. Auch die Aktivität der LDH ist nicht erhöht. Es besteht damit die Möglichkeit, daß der Substratfluß über den Nebenweg Phosphoenolpyruvat $\rightarrow$ Oxalazetat $\rightarrow$ Malat $\rightarrow$ Pyruvat geleitet wird, oder direkt über Malat bzw. Oxalazetat in den Zitronensäure-Zyklus einmündet. Eine Aktivitätssteigerung des Malatenzyms konnte an der Epidermis nicht nachgewiesen werden, was bei der geringen Aktivität dieses Enzyms methodische Ursachen haben kann. Bei der Leber ist jedoch im Status der Hyperthyreose ein deutlicher Anstieg der Aktivität des Malatenzyms zu finden (3, 32, 42). Weiterhin kann der Anstieg der Aktivitäten von G-6-PDH und NADP-spezifischer IDH als ein Zeichen vermehrter Bereitstellung von NADP-gebundenem Wasserstoff angesehen werden.

Die auf die Größe 10 cm^2 Hautoberfläche bezogenen Aktivitäten zeigen bei allen untersuch-

ten Enzymen einen deutlichen Anstieg. Er beträgt etwa das Zweifache der Norm bei Enzymen, die bezogen auf Gramm Frischgewicht eine unveränderte Aktivität zeigen (z.B. LDH). Bei Enzymen, deren Aktivität pro Gramm Frischgewicht unter Trijodthyronin-Behandlung ansteigt (z.B. GAPDH), liegt die Aktivität pro 10 cm^2 Hautoberfläche entsprechend höher.

Da die Aktivität pro Einheit Hautoberfläche sowohl von der Aktivität pro Gramm Frischgewicht wie der Epidermisdicke abhängt, muß aus den vorliegenden Befunden auf eine leichte Dickenzunahme der Epidermis unter Trijodthyronin-Behandlung geschlossen werden. Die orientierenden histologischen Untersuchungen bestätigen diese Vermutung.

Es erscheint nun sinnvoll, nach der Diskussion der an der Epidermis durch Trijodthyronin-Gaben bewirkten Enzymaktivitätsänderungen diese mit Veränderungen der Enzymaktivität anderer Organe im Status der Hyperthyreose zu vergleichen. Leider erschwert die unterschiedliche Technik der Erzeugung der Hyperthyreose, der Extraktherstellung und der Enzymaktivitätsbestimmungen anderer Autoren die Möglichkeit des Vergleiches. Dies zeigt auch die Verschiedenartigkeit der bei Schilddrüsenhormongabe beobachteten Enzymaktivitätsänderungen (4, 18, 19, 28, 36).

Einmütigkeit besteht über die Aktivitätsän-

derungen der mitochondrial-strukturgebundenen Enzyme SUDH und GP-OX. Aktivitätssteigerungen der SUDH wie auch der GP-OX im Status der Hyperthyreose wurden von verschiedenen Autoren beschrieben (4, 5, 13, 18, 22, 28, 43). Da aber auch Enzymaktivitäten der Atmungskette wie Cytochrom B, C und A bei Hyperthyreose in verschiedenen Organen erhöht gefunden wurden (22, 43), kann mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Kapazitätssteigerung und einen erhöhten Substratfluß im Bereich der aeroben Stoffwechselwege Zitronensäure-Zyklus/Atmungskette geschlossen werden. Diese Annahme wird durch die Beobachtung des erhöhten Sauerstoffverbrauches bei hyperthyreoten Organen gestärkt (4, 7, 18, 19, 43).

Weiterhin wurden von verschiedenen Autoren Aktivitätssteigerungen der Enzyme G-6-PDH und 6-PGDH (3, 18, 32, 42) durch Schilddrüsenhormongaben beobachtet, was auf einen erhöhten Substratfluß im Pentosephosphat-Zyklus schließen läßt. Auch das Malatenzym zeigte eine deutliche Aktivitätserhöhung (3, 32, 42).

Weniger eindeutig sind die bei glykolytischen Enzymen beobachteten Änderungen. BARGONI und Mitarb. (3) beobachteten an der Leber von hyperthyreoten Ratten einen Aktivitätsanstieg der Enzyme GAPDH, PGK, GPM, EN und LDH, während die PK konstant blieb. MITZKAT (32) sowie RASSNER und Mitarb. (42) konnten ebenfalls an der Leber hyperthyreoter Ratten eine Aktivitätserhöhung der Enzyme GAPDH, PGK und LDH bei einem Aktivitätsverlust der PK feststellen. LEE und LARDY (28)

fanden an der Rattenleber hyperthyreoter Tiere einen Aktivitätsverlust der LDH. Insgesamt scheint sich bei der Leber jedoch unter der Einwirkung von Schilddrüsenhormonen eine Aktivitätserhöhung der glykolytischen Enzyme im Bereich von Glyzeraldehyd-3-Phosphat bis Phosphoenolpyruvat abzuzeichnen, während die PK diesem Aktivitätsanstieg nicht folgt oder sogar abnimmt. Über die Aktivitätsänderungen der LDH lassen sich noch keine klaren Aussagen machen.

Im Hinblick auf die Enzyme mit Verbindung zum Eiweißstoffwechsel (GPT, GOT, GLUDH) fand KADENBACH (22) an isolierten Rattenlebermitochondrien eine praktisch unveränderte Aktivität der Enzyme GOT und GLUDH, während LEE und LARDY (28) einen deutlichen Anstieg der mitochondrialen GLUDH in der Leber hyperthyreoter Ratten registrierten. Unsere Aktivitätsbestimmungen ergaben mit einem leichten Abfall der GPT, einem gleichbleibenden Wert der GLUDH und einem geringen Anstieg der GOT ebenfalls nur wenig ausgeprägte Änderungen. Anscheinend hängt die Einflußnahme der Schilddrüsenhormone auf den Eiweißstoffwechsel auch von der Hormonkonzentration ab. Während TATA (50) eine anabole Wirkung mit Steigerung der RNS-Synthese und vermehrtem Einbau von Aminosäuren in Protein hervorhebt, wird bei höheren Dosen ein kataboler Effekt deutlich. Es sei in diesem Zusammenhang auch auf den signifikanten Gewichtsverlust unserer Versuchstiere sowie den Abfall des löslichen Extraktproteins hingewiesen.

Vergleicht man die an der Epidermis gefunde-

nen Enzymaktivitätsänderungen bei Hyperthyreose mit den entsprechenden Befunden an anderen Organen wie beispielsweise der Leber, so besteht eine gute Übereinstimmung im Hinblick auf die glykolytischen Enzyme GAPDH (Anstieg) und PK (keine Veränderung oder Abfall), G-6-PDH als Enzym des Pentosephosphat-Zyklus (Anstieg) sowie auch hinsichtlich der SUDH als Enzym des mitochondrialen Zitronensäure-Zyklus (Anstieg). Dies berechtigt zu der Annahme, daß auch in der Epidermis im Status der Hyperthyreose eine Steigerung der Reaktionen des Zitronensäure-Zyklus und der Atmungskette erfolgt. Der Rückschluß auf eine Kapazitätserhöhung der Atmungskette erscheint berechtigt, da nach PETTE (34) die Bernsteinsäure-Dehydrogenase-Aktivität in fester Relation zur Aktivität der mitochondrialen MDH (Zitronensäure-Zyklus) und zur Aktivität der Cytochrome (Atmungskette) steht. Der bestehende erhöhte Substratbedarf wird zumindest zum Teil von einer verstärkt ablaufenden Glykolyse gedeckt. Unsere Befunde erklären damit die an früherer Stelle erwähnten Ergebnisse von FREINKEL (15), daß die Haut im Zustand der Hyperthyreose einen erhöhten O_2 -Verbrauch und eine erhöhte Glukoseassimilation bei nur geringfügig erhöhter Laktatbildung aufweist. Es kann aber noch nicht entschieden werden, ob die mäßig erhöhte Aktivität der G-6-PDH als Zeichen eines erhöhten Bedarfs an NADP-gebundenem Wasserstoff anzusehen ist oder ob ein erhöhter Bedarf an Substraten wie beispielsweise von Pentosen vorliegt. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert,

daß TATA (50) in einer Steigerung der RNS-Synthese eine der am frühesten nachzuweisenden Wirkungen von Trijodthyronin an der Leber sah. In gleicher Richtung scheint die bei unseren Versuchen beobachtete Vergrößerung der Kerne und Nukleolen der Epidermiszellen zu deuten. Andererseits läßt die gleichzeitige Erhöhung der NADP-spezifischen IDH auf einen vermehrten Bedarf an Wasserstoffäquivalenten schließen.

Es sollte nicht Aufgabe dieser Untersuchungen sein, die schwierigen Überlegungen über den eigentlichen Angriffspunkt der Schilddrüsenhormone weiter zu verfolgen. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß auch der Stoffwechsel der Epidermis von Schilddrüsenhormonen beeinflußt wird, und daß sich dies in Aktivitätsänderungen von Enzymen der Glykolyse, des Pentosephosphat-Zyklus und des Zitronensäure-Zyklus äußert.

V. Zusammenfassung

Die durch Funktionsstörungen der Schilddrüse ausgelösten Krankheitsbilder wie Morbus Basedow und Myxödem gehen mit deutlichen Veränderungen der Haut und Hautanhangsgebilde einher.

Obwohl daraus hervorgeht, daß die endokrine Aktivität der Schilddrüse das Hautorgan beeinflusst, ist über mögliche Angriffspunkte der Schilddrüsenhormone im Hautstoffwechsel nur wenig bekannt.

In Verfolgung der an anderen Organen erarbeiteten Hypothese, daß die Schilddrüsenhormone auf dem Weg der Enzyminduktion den Zellstoffwechsel beeinflussen können, wurde bei Meerschweinchen durch Gaben von Trijodthyronin ein hyperthyreoter Zustand erzeugt und Enzymaktivitäten der Glykolyse (GAPDH, PK, LDH), NADPH-liefernder Reaktionen (G-6-PDH, 6-PGDH, ME), des Zitronensäure-Zyklus (IDH, MDH, SUDH) sowie weiterer Reaktionen (GOT, GPT, GLUDH, GP-OX) in der Epidermis gemessen.

Bezogen auf 10 cm^2 Hautoberfläche wurde eine mehr oder minder deutliche Aktivitätssteigerung aller untersuchten Enzyme festgestellt, der eine auch histologisch feststellbare leichte Epidermisverbreiterung zugrunde liegt.

Bezogen auf Gramm Frischgewicht (Epidermis) fand sich gegenüber den Normalwerten ein starker Aktivitätsanstieg der Bernsteinsäure-Dehydrogenase (Zitronensäure-Zyklus) und ein deutlicher Aktivitätsanstieg der Enzyme GAPDH (Glykolyse) und G-6-PDH (Pentosephosphat-Zyklus).

Damit konnte gezeigt werden, daß das Schilddrüsenhormon Trijodthyronin auch an der Epidermis zu Aktivitätsänderungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels führt und auf diese Weise direkt oder indirekt in den Stoffwechsel der Epidermiszelle eingreift.

VI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Asboe-Hansen, G.:

Endocrine dermatology.

Acta dermato-venereol. (Stockh.) 32,
Suppl. 29, 22-33 (1952)

2. Baker, B.L.:

The relationship of the adrenal, thyroid
and pituitary glands to the growth of
hair.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 53, 690-707 (1951)

3. Bargoni, N., M.A. Grillo, M.T. Rinaudo, E.

Strumia, P. Arese und T. Fossa:

Über den Kohlenhydrat-Stoffwechsel von
mit Schilddrüse gefütterten Ratten.

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 335,
207-215 (1964)

4. Barker, S.B.:

Mechanism of action of the thyroid
hormone.

Physiol. Rev. 31, 205-243 (1951)

5. Barker, S.B.:

Effect of thyroid status on succinate
oxidation by various tissues of the rat.
Endocrinology 57, 414-418 (1955)

6. Beisenherz, G., H.J. Boltze, Th. Bücher, R.

Czock, K.H. Garbade, E. Meyer-Arendt und G.
Pfleiderer:

Diphosphofruktaldolase, Phosphoglycer-

aldehyd-Dehydrogenase, Milchsäure-Dehydrogenase, Glycerophosphat-Dehydrogenase und Pyruvatkinase aus Kaninchenmuskeln in einem Arbeitsgang.

Z. Naturforsch. 8 b, 555 (1963)

7. Brophy, D. und D. McEachern:

Varying effect of thyroxine on oxygen consumption of different tissues.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 70, 120-122 (1949)

8. Bücher, Th. und M. Klingenberg:

Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation.

Angew. Chem. 70, 552-569 (1958)

9. Bullough, W.S. und E.A. Eisa:

J. exp. Biol. 27, 257 (1950)

10. Butcher, E.:

Effects of irritants and thyroxin on hair growth in albino rats.

Amer. J. Physiol. 129, 553 (1940)

11. Dyrbye, M.O., J. Ahlquist und O. Wegelius:

Effect of thyroxine, thyrotrophic and somatrophic hormones on skin of dwarf mice.

Exp. Biol. Proc. 102, 417-419 (1959)

12. Earthy, H., B. Grad und C.B. Le Blond:

The antagonistic relationship between ketosterone and thyrosine in maintaining the epidermis of the male rat.

Endocrinology 49, 677-686 (1951)

13. Estabrook, R.W., H.A. Neufeld und W.B. Mason:
Effect of thyroidectomy and thyroxine on
succin-oxidase system.
Fed. Proc. 13, 205 (1954)
14. Fleck, F.:
Endokrinologisch bedingte Hautveränderungen.
in: Gottron, H.A. und W. Schönfeld:
Dermatologie und Venerologie,
Band III/Teil 2, 1195-1216
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959
15. Freinkel, R.K.:
Effect of thyrosine administration on
the metabolism of guinea-pig skin.
J. invest. Derm. 38, 31-35 (1962)
16. Goebell, H. und M. Klingenberg:
DPN-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase
der Mitochondrien.
I. Kinetische Eigenschaften, Vorkommen
und Funktion der DPN-spezifischen
Isocitrat-Dehydrogenase.
Biochem. Z. 340, 441-464 (1964)
17. Heilmeyer, L.:
Lehrbuch der inneren Medizin.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955
18. Hillmann, G.:
Biosynthese und Stoffwechselwirkungen der
Schilddrüsenhormone.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961

19. Hoch, F.L.:

Biochemical actions of thyroid hormones.
Physiol. Rev. 42, 605-673 (1962)

20. Jeghers, H.:

Pigmentation of the skin.
New Engl. J. Med. 231, 88-100 (1944)

21. Jörgensen, O.:

The effect of thyrosine on wound healing
in normal and ascorbic acid deficient
guinea pigs.
Acta path. microbiol. scand. 59, 325-
334 (1963)

22. Kadenbach, B.:

Der Einfluß von Thyreoidhormonen in
vivo auf die oxydative Phosphorylierung
und Enzymaktivitäten in Mitochondrien.
Inaug. Diss. Marburg a. d. Lahn 1964

23. Karlson, P.:

Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Medi-
ziner und Naturwissenschaftler.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964

24. Klingenberg, M. und Th. Bücher:

Biological oxidations.
Ann. Rev. Biochem. 29 (1960)

25. Kobayashi, H., K. Maruyama und S. Kambara:

Effect of thyrosine on the phosphatase
activity of pigeon skin.
Endocrinology 57, 129-133 (1959)

26. Lardy, H.A. und G. Feldott:
Metabolic effects of thyroxine in vitro.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 54, 636-648 (1951)
27. Lardy, H.A., Y.P. Lee und A. Takemori:
Enzyme responses to thyroid hormones.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86, 506-511 (1960)
28. Lee, Y.P. und H.A. Lardy:
Influence of thyroid hormones on L- -
glycerophosphate dehydrogenases and other
dehydrogenases in various organs of the
rat.
J. biol. Chem. 240, 1427-1436 (1965)
29. Lehninger, A.L.:
The mitochondrion.
W.A. Benjamin Inc. New York-Amsterdam
1964
30. Loeb, L., F.L. Haven, I.T. Genther und H.
Friedmann:
The effect of administration of thyroid
substance of potassium iodide, and of
extirpation of the greater portion of
the thyroid gland on the epidermis of
the guinea-pig.
Anat. Rec. 46, 65-80 (1930)
31. Mittenecker, E.:
Planung und statistische Auswertung von
Experimenten.
F. Deuticke Verlag Wien 1963

32. Mitzkat, H.J.:

Einfluß der Schilddrüse auf das 'malic enzyme' und andere TPN-abhängige Enzyme der Rattenleber.

Klin. Wschr. 41, 667-668 (1963)

33. Mohn, M.P.:

Effect of different hormonal states on the growth of hair in rats.

in: Montagna, W. und R.A. Ellis: Biology of Hair Growth

N.Y. Acad. Press Inc. New York-London 1958

34. Pette, D.:

Plan und Muster im zellulären Stoffwechsel.

Naturwissenschaften 22, 597-616 (1965)

35. Pette, D. und W. Luh:

Constant-proportion groups of multi-located enzymes.

Biochem. biophys. Res. Commun. 8, 283-287 (1962)

36. Pitt-Rivers, R. und J.R. Tata:

The thyroid hormones.

Pergamon Press London-New York-Paris-Los Angeles 1959

37. Rácz, I.:

Die Hautveränderungen bei endokrinen Störungen.

in: Pastinszky, I. und I. Rácz: Hautveränderungen bei inneren Krankheiten

VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin-Jena 1965

38. Rassner, G.:

Zur enzymatischen Organisation des energieliefernden Stoffwechsels der normalen Meerschweinchenhaut.

I. Methodische Angaben zur Aktivitätsbestimmung von Enzymen in Meerschweinchenhaut.

Arch. klin. exp. Derm. 222, 383-390
(1965)

39. Rassner, G.:

Zur enzymatischen Organisation des energieliefernden Stoffwechsels der normalen Meerschweinchenhaut.

II. Aktivitätsbestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels.

Arch. klin. exp. Derm. 222, 391-402
(1965)

40. Rassner, G.:

Aktivitätsmuster von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris.

Arch. klin. exp. Derm. (im Druck)

41. Rassner, G. und O. Braun-Falco:

Zur enzymatischen Organisation des energieliefernden Stoffwechsels der normalen Meerschweinchenhaut.

III. Aktivitätsbestimmungen epidermaler Enzyme des Zitronensäure-Zyklus und angeschlossener Reaktionen.

Arch. klin. exp. Derm. (im Druck)

42. Rassner, G., H.J. Mitzkat und D. Pette:
Der Einfluß der Schilddrüsenfunktion
und von Glukosediät auf Enzymmuster des
energieliefernden Stoffwechsels der Rat-
tenleber.
Vortrag anläßlich der 72. Tagung der
Deutschen Gesellschaft für Innere Me-
dizin, Wiesbaden 1966
43. Rawson, R.W., J.E. Rall und M. Sonnenberg:
The chemistry and physiology of the
thyroid.
in: Pincus, G. und K.V. Thimann: The
Hormones, Vol. III
Acad. Press Inc. New York 1955
44. Rose, S., J. Nelson und T.R. Bradley:
Regulation of TSH release.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86, 647-666 (1960)
45. Scott, E.J. van:
Mechanical separation of the epidermis
from the corium.
J. invest. Derm. 18, 377-379 (1962)
46. Scow, R.O.:
Effect of growth hormone on muscle and
skin collagen in neonatal thyroid-
ectomized rats.
Endocrinology 49, 641-646 (1951)
47. Sherwin-Weidenreich, R. und F. Herrmann:
Hair cycle and chemically induced epi-
dermal carcinogenesis in mice receiving
tri-jodothyronine.

I. Findings after single application
of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene.
J. invest. Derm. 40, 225-232 (1956)

48. Smith jr., J.G., G.D. Weinstein und J.M.
Burr:

Hair roots of the human scalp in thyroid
disease.
J. invest. Derm. 32, 35-38 (1959)

49. Stüttgen, G.:

Die normale und pathologische Physio-
logie der Haut.
S. Fischer Verlag Stuttgart 1965

50. Tata, J.R.:

Thyroid hormones and regulation of
protein synthesis.
in: Karlson, P.: Mechanisms of hormone
action
Georg Thieme Verlag Stuttgart -
Acad. Press New York-London 1965

51. Tata, J.R., L. Ernster, O. Lindberg, E.
Arrhenius, S. Pedersen und R. Hedman:

The action of thyroid hormones at the
cell level.
Biochem. J. 86, 408-428 (1963)

52. Wilkinson, J.H.:

Isoenzymes.
E. und F.N. Spon Ltd. London 1965

Euthyreose				Hyperthyreose			PÄ%	Signi- fikanz
Enzyme	Akti- vität	s	N	Akti- vität	s	N		
GAPDH	27600	7750	20	38940	6270,5	20	+41	+
PK	21500	7100	20	12887	3303,0	20	-40	+
LDH	51600	13500	20	52490	9704,0	20	+ 2	-

Tabelle 1:

Aktivitäten von Enzymen der Glykolyse (Glyceraldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase, Pyruvatkinase, Lactat-Dehydrogenase) in der Meerschweinchenepidermis bei Euthyreose und Hyperthyreose.

Bezugsgröße: Gramm Frischgewicht (Epidermis)

Aktivitätseinheit: mU (U = μ Mol Substratumsatz/Min.)

s = Standardabweichung, N = Anzahl der Versuche, PÄ% = prozentuale Änderung

Signifikanz: + = Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %

Euthyreose				Hyperthyreose			PÄ%
Enzyme	Akti- vität	s	N	Akti- vität	s	N	
GAPDH	1350	1440	19	3716,9	1145,0	20	+180
PK	1060	872	19	1253,8	497,5	20	+ 18
LDH	2710	1844	19	5014,8	1656,5	20	+ 85

Tabelle 2:

Aktivitäten von Enzymen der Glykolyse (Glyceraldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase, Pyruvatkinase, Lactat-Dehydrogenase) in der Meerschweinchenepidermis bei Euthyreose und Hyperthyreose.

Bezugsgröße: 10 cm² Hautoberfläche

Aktivitätseinheit: mU (U = μ Mol Substratumsatz/Min.)

s = Standardabweichung, N = Anzahl der Versuche, PÄ% = prozentuale Änderung

Euthyreose				Hyperthyreose			PÄ%	Signi- fikanz
Enzyme	Akti- vität	s	N	Akti- vität	s	N		
G-6-PDH	1370	580	20	2021	558,0	20	+48	+
6-PGDH	580	270	20	485	296,8	20	-16	-
ME	220	200	20	142	74,15	20	-35	-

Tabelle 3:

Aktivitäten der Enzyme Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase und 6-Phosphoglukonat-Dehydrogenase (Pentosephosphat-Zyklus) und des Malatenzyms in der Meerschweinchenepidermis bei Euthyreose und Hyperthyreose.

Bezugsgröße: Gramm Frischgewicht (Epidermis)

Aktivitätseinheit: mU (U = μ Mol Substratumsatz/Min.)

s = Standardabweichung, N = Anzahl der Versuche, PÄ% = prozentuale Änderung

Signifikanz: + = Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %

Euthyreose				Hyperthyreose			PÄ%
Enzyme	Akti- vität	s	N	Akti- vität	s	N	
G-6-PDH	69	68	19	193,9	80,37	20	+180
6-PGDH	32	23	19	46,5	31,11	20	+ 47
ME	13	16	19	13,4	7,49	20	+ 3

Tabelle 4:

Aktivitäten der Enzyme Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase und 6-Phosphoglukonat-Dehydrogenase (Pentosephosphat-Zyklus) und des Malatenzyms in der Meerschweinchenepidermis bei Euthyreose und Hyperthyreose.

Bezugsgröße: 10 cm² Hautoberfläche

Aktivitätseinheit: mU (U = μ Mol Substratumsatz/Min.)

s = Standardabweichung, N = Anzahl der Versuche, PÄ% = prozentuale Änderung

Euthyreose				Hyperthyreose			PÄ%	Signi- fikanz
Enzyme	Akti- vität	s	N	Akti- vität	s	N		
IDH	1420	580,0	20	2497,0	502,6	20	+ 75	+
SUDH	62	30,8	15	293,6	254,1	20	+373	+
MDH	57500	14900,0	20	69828,0	15310,0	20	+ 21	-

Tabelle 5:

Aktivitäten von Enzymen des Zitronensäure-Zyklus (NADP-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase, Succinat-Dehydrogenase, Malat-Dehydrogenase) in der Meerschweinchenepidermis bei Euthyreose und Hyperthyreose.

Bezugsgröße: Gramm Frischgewicht (Epidermis)

Aktivitätseinheit: mU ($U = \frac{1}{2}$ Mol Substratumsatz/Min.)

s = Standardabweichung, N = Anzahl der Versuche, PÄ% = prozentuale Änderung

Signifikanz: + = Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %

Euthyreose				Hyperthyreose			PÄ%
Enzyme	Akti- vität	s	N	Akti- vität	s	N	
IDH	73,0	53,0	19	237,7	73,845	20	+226
SUDH	8,2	4,2	15	49,0	15,510	20	+598
MDH	3050,0	2366,0	19	6677,0	2299,000	20	+120

Tabelle 6:

Aktivitäten von Enzymen des Zitronensäure-Zyklus (NADP-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase, Succinat-Dehydrogenase, Malat-Dehydrogenase) in der Meerschweinchenepidermis bei Euthyreose und Hyperthyreose.

Bezugsgröße: 10 cm² Hautoberfläche

Aktivitätseinheit: mU (U = μ Mol Substratumsatz/Min.)

s = Standardabweichung, N = Anzahl der Versuche, PÄ% = prozentuale Änderung

Euthyreose				Hyperthyreose			PÄ%	Signi- fikanz
Enzyme	Akti- vität	s	N	Akti- vität	s	N		
GPT	4750	1350,0	20	3140,0	761,2	20	-34	+
GOT	7800	1820,0	20	8925,0	2039,0	20	+14	-
GLUDH	950	270,0	20	976,0	243,6	20	+ 3	-
GP-OX	14	5,2	15	7,7	25,2	20	-45	-

Tabelle 7:

Aktivitäten der Enzyme Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Dehydrogenase und Glycerin-1-phosphat-Oxydase in der Meerschweinchenepidermis bei Euthyreose und Hyperthyreose.

Bezugsgröße: Gramm Frischgewicht (Epidermis)

Aktivitätseinheit: mU ($U = \mu\text{Mol Substratumsatz/Min.}$)

s = Standardabweichung, N = Anzahl der Versuche, PÄ% = prozentuale Änderung

Signifikanz: + = Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %

Euthyreose				Hyperthyreose			PÄ%
Enzyme	Akti- vität	s	N	Akti- vität	s	N	
GPT	250,0	117,0	19	297,3	96,995	20	+19
GOT	430,0	259,0	19	850,3	289,800	20	+98
GLUDH	54,0	35,0	19	92,4	31,590	20	+70
GP-0X	1,9	0,8	15	4,9	15,510	20	+150

Tabelle 8:

Aktivitäten der Enzyme Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Dehydrogenase und Glycerin-1-phosphat-Oxydase in der Meer-schweinchenepidermis bei Euthyreose und Hyperthyreose. Bezugsgröße: 10 cm² Hautoberfläche

Aktivitätseinheit: mU (U = μ Mol Substratumsatz/Min.)
s = Standardabweichung, N = Anzahl der Versuche, PÄ% = prozentuale Änderung

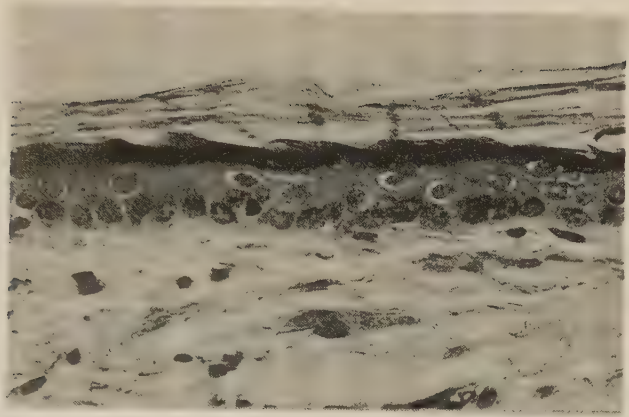


Abb. 1a : Normale Meerschweinchenhaut.
 Haematoxylin-Eosin-Färbung, Mikr. Vergr. 160x.

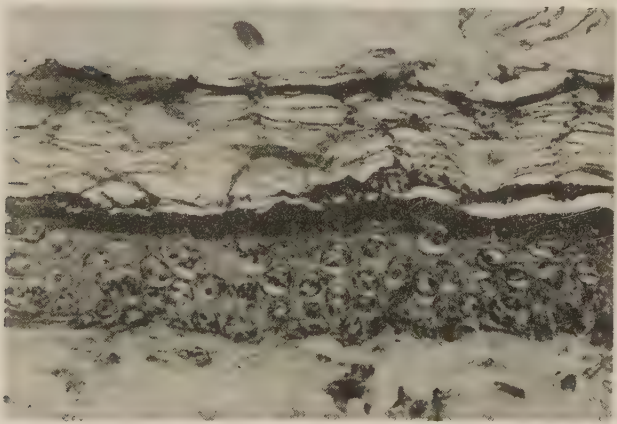


Abb. 1b : Meerschweinchenhaut nach Trijodthyronin-Behandlung.
 Haematoxylin-Eosin-Färbung, Mikr. Vergr. 160x.

Herrn Prof. Dr. med. O. Braun-Falco
danke ich für die Überlassung des The-
mas sowie die Gewährung der Arbeits-
möglichkeit in der Dermatologischen
Universitätsklinik Marburg an der Lahn.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med.
G. Rassner für die freundliche Anlei-
tung und die Ratschläge bei der Durch-
führung der Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten

in Marburg:

Braun-Falco, Dimroth, Gedigk, Hennis,
Hering, Heuser, Hornung, Janke, Korb,
Kottmeyer, Kunz, Löhr, Mahr, Marx,
Maurath, Niessing, Oksche, Pantke,
Petry, Rosemann, Schiff, Schmid, Seidel,
Siegert, Siess, Vogt, Walcher, Wendt.

in Freiburg:

Eschler, Heidenreich, Hoffmann, Körber,
Rehm, Schreiber, Schubothe, Schumacher,
Wöhler.

L e b e n s l a u f

Am 13.8.1937 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Alfred Muster und seiner Ehefrau Herta geb. Nebel in Kassel geboren.

Meine Eltern wohnen in Felsberg Kreis Melsungen, wo ich die Volksschule besuchte. Vom Herbst 1947 bis zum Herbst 1956 besuchte ich die Goethe-Schule, Realgymnasium für Jungen, in Kassel. Ab September 1956 war ich Schüler des Realgymnasiums in Melsungen, wo ich am 6. März 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend absolvierte ich als Wehrpflichtiger meine einjährige Dienstzeit bei einer Bundeswehr-einheit in Kassel.

Im Sommersemester 1959 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität Marburg an der Lahn und bestand dort im Oktober 1961 das Physikum. Das erste klinische Semester verbrachte ich in Marburg, das zweite klinische Semester absolvierte ich an der Albert Ludwigs-Universität in Freiburg/Breisgau, von wo ich nach einem Semester nach Marburg zurückkehrte und dort am 24.11.1964 das Staatsexamen bestand.

Zur Zeit bin ich als Pflichtassistent in der Praxis von Herrn Dr. med. dent. Hans Oehler in Solingen tätig.

Am 25.5.1965 heiratete ich die Studentin Monika Sachse. Wir haben einen Sohn und wohnen in Solingen.

